Aus der Medizinischen Klinik
der Martin Luther - Universität Halle - Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. Cobet

194

UNTERSUCHUNGEN ÜBER SEXUALHORMONE

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Martin Luther - Universität Halle - Wittenberg

vorgelegt von

Marieluise Steckner
aus Halle (Saale)

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Halle (Saale) 1941

Gebauer-Schwetschke Buchdruckerei AG., Halle (Saale)

1. Berichterstatter: Dozent Dr. Ratschow.

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Cobet.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät.

Inhaltsübersicht.

A. Die Sexualhormone und ihre Testverfahren 5

I. Einleitung 5

II. Die männlichen Prägungsstoffe 7

III. Die weiblichen Prägungsstoffe 8

IV. Das Gelbkörperhormon 10

V. Beziehungen zwischen männlichen und weiblichen Prägungsstoffen 11

VI. Die Testverfahren 12

B. Nichtsexualspezifische Wirkungen der Keimdrüsenhormone 15

C. Experimente über die Gefäßwirkung der Sexualhormone . 18

D. Besprechung und Auswertung der experimentellen Befunde 23

E. Zusammenfassung 25

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154019_0460

Untersuchungen über Sexualhormone.

A. Die Sexualhormone und ihre Testverfahren.

I. Einleitung:

Die Entdeckung der Sexualhormone hat nicht nur die Wissenschaft um ein interessantes biochemisches Gebiet bereichert, sondern vor allem die therapeutische Medizin durch Schaffung neuer Heilmittel auf bisher unbekannte Wege geführt. Nach den physiologischen Experimenten war zu erwarten, daß durch die Sexualhormone Ausfallserscheinungen beseitigt werden könnten, welche durch Fehlbildung oder Mangel der Keimdrüsen entstanden waren. Es war aber nicht zu erwarten, daß die Sexualhormone darüber hinaus zahlreiche allgemein biologische Wirkungen im Körper entfalten würden, die sie heute zu Heilmitteln ersten Ranges in fast allen Gebieten der Medizin gemacht haben.

Die Voraussetzung zu diesen Ergebnissen wurde durch amerikanische Wissenschaftler geschaffen. Der hohe Stand der tierphysiologischen Forschung in den Vereinigten Staaten hat es ermöglicht, die Testreaktionen für das Follikelhormon, Corpus luteum Hormon sowie die männlichen Hormone zu finden und für die Praxis brauchbar zu gestalten. Wenn trotzdem die Aufklärung der chemischen Konstitution dieser Hormone an Deutschland fiel, so zeigte sich darin die Überlegenheit der deutschen organischen Chemie mit ihrem planmäßigen Zusammenarbeiten der Forschungslaboratorien in Wissenschaft und Industrie. Man kann vielleicht fragen, warum so viel Arbeit und so viel Geld in diese Forschung hineingesteckt wurde, wo doch Organpräparate schon lange bekannt waren und „Totalextrakte" aus Drüsen, die nicht genauer auf ihre einzelnen Wirkstoffe erforscht sind und daher auch nicht standardisiert werden können, doch alle wirksamen Bestandteile der betreffenden Drüse enthalten sollen.

Da muß zunächst gesagt werden, daß es einen „Totalextrakt" nicht gibt und nicht geben kann. Extrahieren heißt, etwas Bestimmtes herausziehen, und das steht im Widerspruch zu dem Begriff „total". Die Hormone sind außerdem so verschiedenartige

chemische Stoffe, daß sie jeweils ganz bestimmte Extraktionsverfahren verlangen und nicht durch eine allgemeingültige Methode dargestellt werden können. Je nach ihren chemischen Eigenschaften sind sie in wäßrigen oder organischen Lösungsmitteln löslich und verlangen alkalische oder saure Reaktion bei der Extraktion.

Und wenn es trotzdem so etwas wie einen Totalextrakt geben würde, also einen Extrakt, der die sämtlichen Wirkstoffe einer Drüse enthält, so wäre z. B. einem Diabetiker niemals mit einem solchen Totalextrakt aus Pankreas geholfen. Die Langerhannsschen Inseln im Pankreas produzieren zwar das dem Diabetiker fehlende Insulin, gleichzeitig erzeugt jedoch die übrige Drüse das Pankreasferment Trypsin. Dieses Trypsin zerstört in kürzester Zeit das in einem Extrakt etwa vorhandene Insulin. Erst die Entdeckung einer Behandlungsmethode der frischen Pankreasdrüse, welche erlaubt, das Trypsin zu vernichten ohne das Insulin zu schädigen, machte die Herstellung wirksamer Pankreasextrakte möglich.

Im Ovar werden je nach dem Zyklusstadium Follikelhormon oder Corpus luteum Hormon in der Hauptsache produziert, und auch diese beiden Wirkstoffe können in bestimmten Mischungsverhältnissen sich gegenseitig in ihrer Wirkung stören. Man benötigt außerdem klinisch oft nur das eine Hormon einer Drüse, welches zu wenig produziert wird, da gerade die verstärkte Produktion des zweiten die Störung verursacht. Ich erinnere hier nur an die Blutungen bei Follikelpersistenz, bei denen nur Corpus luteum Hormon mit gutem Erfolg angewendet werden kann.

Die innersekretorische Bedeutung der Keimdrüsen gehört gewissermaßen zu den ältesten menschlichen Erkenntnissen. Die Kastration von Haustieren und von Gefangenen zur Unterdrückung der männlichen Instinkte und des männlichen Kampfgeistes wurde schon in grauer Vorzeit durchgeführt.

Die Wiederherstellung der männlichen Geschlechtscharaktere und -instinkte bei kastrierten Hähnen durch Einpflanzung eines Hodens hat, seiner Zeit weit voraus, der deutsche Forscher Berthold in der Mitte des vorigen Jahrhunderts durchgeführt und in richtiger Erkenntnis der erhaltenen Versuchsresultate damit die Lehre der inneren Sekretion begründet. Erst 60 Jahre später, kurz vor Ausbruch des Krieges, wurden weitere Fortschritte erzielt. Zu dieser Zeit gelang es englischen und amerikanischen Forschern, durch Extrakte aus Ovarien oder Placenten den atrophischen Genitalapparat kastrierter Kaninchenweibchen wieder in den normalen Zustand zu bringen. Es dauerte jedoch nochmals zehn Jahre, bis die Amerikaner Allen und Doisy mit Hilfe eines neuen Testverfahrens die ersten Ovarialextrakte auswerteten und damit eine neue Epoche der Erforschung der Keimdrüsenhormone einleiteten.

Es wird heute oft nicht mehr genügend gewertet, wie vollkommen neu die Aufgaben waren, vor welche die Hormonforschung Chemie und Medizin gestellt hat. Es ist sicher ein grundlegender Unterschied, ob man mit Hilfe von Büretten mit Normallösungen und Farbindikatoren die quantitative Bestimmung einer Substanz vornimmt, oder ob man Ratten, Mäuse, Kaninchen, Meerschweinchen und andere Versuchstiere als Reaktionsobjekte verwendet, um nach Zufuhr verschiedener Dosen an spezifischen Reaktionen qualitativ ein Hormon zu erkennen und quantitativ zu bestimmen.

Bevor wir die heute gebräuchlichen Testverfahren beschreiben, sollen die bekannten Sexualhormone kurz geschildert werden.

II. Die männlichen Prägungsstoffe.

Von den männlichen Prägungsstoffen sind drei vor allem wichtig: das Androsteron, das Testosteron und das Dehydroandrosteron. Das Androsteron wurde zuerst von Butenandt und Tscherning im Männerharn nachgewiesen und sehr bald auch synthetisch dargestellt. In 5000 Liter Harn fand sich 1 g. Das Androsteron ist eine gesättigte Verbindung, die eine Methylgruppe mehr besitzt als das Follikelhormon. Das Dehydroandrosteron ist ebenfalls aus Männerharn dargestellt. Es hat zwei Wasserstoffatome weniger als das Androsteron, eine Doppelbindung und eine räumlich andere Stellung der OH-Gruppe. Sowohl im Hahnenkammtest als im Vesikulardrüsentest erweist es sich als weniger wirksam als das Androsteron. Das Testosteron wurde durch Laqueur und Mitarbeiter aus Stierhoden gewonnen. Seine chemische Struktur wurde von Butenandt, Laqueur und Ruzicka unabhängig voneinander gefunden. Testosteron unterscheidet sich von dem Dehydroandrosteron durch Vertauschung der Keto-Gruppe und Hydroxyl-Gruppe. Außer diesen drei männlichen Prägungsstoffen sind noch eine ganze Reihe chemisch verwandter Substanzen mit androgener Wirkung bekannt geworden, die aber in biologischen Medien bisher noch nicht nachgewiesen sind. So findet sich im Harn Androsteron und Dehydroandrosteron, im Hoden Testosteron und wahrscheinlich Androstandion. Männer- und Frauenharn enthalten etwa dieselbe Menge Androsteron, und zwar nach Gallow 26 bis 29 KE.

Die Bildung der männlichen Prägungsstoffe erfolgt im Hoden. Ob hier auch Androsteron gebildet wird, oder ob dieses nur ein Umwandlungsprodukt des Testosterons ist, ist noch fraglich. Als Hormonbildner kommen die Leydigschen Zwischenzellen, die Sertolischen Zellen und das Samenepithel bzw. die fertigen Samenzellen in Frage. Das Sperma enthält keine Hormone, da es nicht in der Lage ist, die Kastrationsfolgen zu beheben. Die Frage des An-

teils der übrigen Zellen an der Inkretbildung ist auch heute noch trotz zahlreicher Untersuchungen umstritten, da es experimentell nicht möglich ist, eine Gewebeart isoliert zu schädigen bzw. auszuschalten. Vor allem war die Bedeutung der Zwischenzellen lange umkämpft. Der Kampf war verbunden mit der Steinachschen Verjüngungstheorie. Der Befund von Steinach, eine Zunahme der Leydigschen Zellen nach Unterbindung der Samenleiter, ist von Nachprüfern (Welker, Leiter) nicht bestätigt worden. Die Untersuchungen an Tieren, die einen zyklischen Wechsel in der Tätigkeit ihrer Gonaden aufweisen, haben gezeigt, daß die absolute Zahl der Zwischenzellen ziemlich unverändert bleibt oder keine bestimmten Beziehungen zu den Zeiten der Geschlechtstätigkeit erkennen läßt, während dies für das samenbildende Epithel eindeutig der Fall ist (Stieve). Auch die Befunde nach Röntgenschädigungen oder einseitiger Kastration mit kompensatorischer Hypertrophie der anderen Seite sprechen eher für die Bedeutung der generativen Zellen als der Leydigschen Zwischenzellen. Beim jugendlichen Tier sind noch keine Zwischenzellen vorhanden, erst kurz vor der Pubertät treten sie plötzlich sehr reichlich auf. Andererseits fand Kraus bei einem 50jährigen eunuchoiden Mann fast nur Zwischenzellen im Hoden. Die Befunde sind also z. T. widersprechend und die Bildungsstätte des Hormons zellgemäß noch nicht festgelegt.

Die männlichen Prägungsstoffe bewirken eine Wachstumsförderung der männlichen Sexualorgane. Samenblase, Prostata, Cowpersche Drüsen, Vas deferns, Präputialdrüsen und Penis erlangen unter ihrer Wirkung ihre Vollausbildung. Außerdem gelangen die gesamten sekundären Geschlechtsmerkmale wie Körperbau, Ausbildung der Muskulatur, Behaarung, Stimmwechsel und die den Mann kennzeichnenden Charaktereigenschaften unter der Wirkung dieser Stoffe zur Entwicklung. Durch Injektion männlichen Sexualhormons ist es möglich, die Kastrationsfolgen völlig aufzuheben. Diese Effekte, die wir in derselben Weise auch bei den weiblichen Sexualhormonen antreffen, sind mit einer starken Hyperaemisierung der Genitalorgane vergesellschaftet. Frühere Untersucher (Steinach) haben die Hyperaemisierung als den primären Vorgang angesehen und die Wachstumseffekte als seine Folge. Diese Befunde waren der Ausgang für eigene Untersuchungen, welche speziell die Gefäßwirkung der Sexualhormone klären sollten.

III. Die weiblichen Prägungsstoffe.

Wir kennen drei im Organismus der Frau vorkommende weibliche Prägungsstoffe. 1. Oestron: Die Substanz wird auch bezeichnet als Follikelhormon (Teelin, Progynon oder Menformon). Die reine Darstellung des Oestrons gelang 1929 Butenandt,

Doisy und Laqueur nahezu gleichzeitig. Es wurde im Schwangerenharn, Follikelsaft und in der Placenta auf biologischem Wege schon früher erwiesen. Chemisch ist Oestron ein dreifach ungesättigtes Oxyketon und weist dasselbe Grundskelett auf wie die männlichen Prägungsstoffe.

2. Oestriol:

Die Substanz wird auch als Follikelhormonhydrat oder Teelol bezeichnet. An Stelle der CO-Gruppe enthält sie zwei benachbarte sekundäre Alkoholgruppen. Im Harn kommt ein Oestriolglukuronid vor, das erst durch Hydrolyse mit Säure aus dem Harn extrahierbar und damit nachweisbar wird. Daher erklärt sich, daß der Harn nach Säurehydrolyse eine stärkere Reaktion im Allen-Doisy-Test gibt, als ihm nach diesem zustand.

3. Östradiol:

Diese Substanz unterscheidet sich von dem Oestron durch einen Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen; sie wird auch als Dehydrofollikelhormon bezeichnet. Zunächst wurde sie nur chemisch dargestellt, erst später wiesen Doisy und Mitarbeiter sie auch im Schwangerenharn nach. Für die Therapie ist sie von besonderer Bedeutung geworden, denn ihr Monobenzoat ist die bei weitem wirksamste Substanz unter den weiblichen Hormonen. Schoeller und Mitarbeiter fanden die einmalige Injektion von 10000 Mäuseeinheiten des Benzoats wirkungsgleich mit der achtmaligen Injektion von 10000 Mäuseeinheiten Oestron. 0,1 Oestradiolmonobenzoat gilt heute als internationale Benzoateinheit. In die gleiche Gruppe der weiblichen Prägungsstoffe gehören noch Equilin und Equilinin, die von Girard und Mitarbeiter aus dem Stutenharn gewonnen wurden.

Es ist bis heute nicht sicher entschieden, welcher dieser verschiedenen Stoffe als „das" Follikelhormon angesprochen werden muß. Der Begriff „Follikelhormon" ist einstweilen noch biologisch aufzufassen. Es werden darunter alle Stoffe der Oestrongruppe mit Brunstwirkung verstanden. Durch Implantationsversuche ist es erwiesen, daß der reifende Follikel das Brunsthormon bildet. Zwischengewebe und Primordialfollikel sind biologisch unwirksam. Der Follikelsaft ist hormonhaltig; es ist aber noch strittig, ob die Granulosazellen oder die Thekazellen das Follikulin bilden. Ein reifer Follikel enthält etwa 8—12 Einheiten Hormon. Auch in dem Corpus luteum ist Follikelhormon nachgewiesen worden.

In dem Harn von Männern und Frauen ist Follikelhormon stets vorhanden. Die Angaben über die im Harn enthaltenen Mengen schwanken sehr. Im Männerharn finden sich etwa 50—100 ME pro Liter. Besonders reich an Follikulin ist der Harn der trächtigen

Stute, der Hengstharn und Hengsthoden. Im Hengstharn finden sich z. B. nach saurer Hydrolyse 10 000—200 000 ME pro Liter, im Hengsthoden etwa 66 000 ME. Die Beobachtung über den reichen Gehalt des Hengsthodens an Follikelhormon spricht dafür, daß das Follikelhormon auch im männlichen Organismus und zwar im Hoden gebildet wird. Als Ursprung des im männlichen Harn auftretenden Hormons kommt auch noch die Zufuhr von außen in Frage. Nach E n g werden mit der Nahrung tägl. etwa 300—400 ME aufgenommen. Ein Teil dieser Menge etwa 30—70 ME werden auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Ob es auch eine extragenitale Entstehung des Brunsthormons gibt, ist noch nicht entschieden, wird aber von einigen Autoren für wahrscheinlich gehalten. Das Follikulin wird nicht nur durch die Nieren und den Kot ausgeschieden, sondern z. T. auch im Organismus, und wie es scheint, allein durch die Leber zerstört.

Das Brunsthormon bewirkt beim infantilen wie kastrierten Tier das Auftreten einer Brunst mit den charakteristischen Änderungen des Scheidenabstriches (Schollenstadium) und eine Vergrößerung des Uterus. Beim geschlechtsreifen Tier wird ein Daueroestrus ausgelöst. Beim männlichen Tier bewirkt Follikulin eine Hemmung der Entwicklung des Hodens und eine Ausbildung der Zitzen wie der Brustdrüse. Das empfindlichste Organ, das wir kennen, ist die Vagina der Maus. Infolge ihrer hohen Empfindlichkeit ist die biologische Wirksamkeit deshalb sehr klein. Um eine Vergrößerung des Uterus der Maus zu bewirken, wie sie mit jeder normalen Brunst stattfindet, sind nur 10—100 ME erforderlich.

IV. Das Gelbkörperhormon.

In den eigenen Untersuchungen wurde das Gelbkörperhormon zwar nicht mit berücksichtigt, es soll der Vollständigkeit halber aber kurz hier erwähnt werden. Seine Entdeckung beruht darauf, daß sich eine Gravidität nach Entfernung der Ovarien nur aufrechterhalten läßt, wenn Extrakte aus den Gelbkörpern zugeführt werden. Der wirksame Bestandteil des Gelbkörpers ist Progesteron. Im Harn der graviden Frau findet sich ein chemisch nahe verwandter Körper, das Prägnandiol, der sich leicht in das Progesteron überführen läßt. Progesteron kommt wahrscheinlich in dieser Form zur Ausscheidung.

Als Bildungsstätte des Progesterons kennen wir nur den Gelbkörper und die Placenta. Ein Gelbkörper der Frau enthält $^1/_{40}$ KE, eine Placenta im sechsten bis achten Schwangerschaftsmonat etwa 10 KE. Im Blut der Schwangeren ist das Hormon mit unseren Methoden nicht nachweisbar.

Progesteron bewirkt den Umbau der Uterusschleimhaut zur prägraviden Phase. Die Uterusmuskulatur wird aufgelockert. Außerdem ist es eine Funktion des Hormons, das Ei auf seiner Wanderung durch die Tuben zu erhalten und nach seiner Einbettung die Schwangerschaft aufrechtzuerhalten. Progesteron hemmt die Ovulation und fördert das Wachstum der Milchdrüse.

V. Beziehungen zwischen männlichen und weiblichen Prägungsstoffen.

Alle Sexualhormone zeigen das gleiche Bauprinzip. Die weiblichen Hormone sind ungesättigte, die männlichen gesättigte bzw. nahezu gesättigte Verbindungen mit höchstens einer Doppelbindung. Die Follikelhormongruppe enthält außerdem nur eine, die Androsterongruppe zwei Methylgruppen im Molekül. Die nahe chemische Verwandtschaft der Hormone und die Möglichkeit, durch geringfügige Änderungen den einen Körper in den anderen zu überführen, machen es wahrscheinlich, daß beide Gruppen von Prägungsstoffen im Organismus ineinander übergehen können, zumal beide Stoffe bei beiden Geschlechtern vorkommen. Sehr große Dosen von männlichen Sexualhormonen üben bei kastrierten weiblichen Tieren Follikulinwirkung aus und umgekehrt bewirken große Follikulindosen bei kastrierten Männchen Wachstum der Sexualdrüsen. Antagonistische Wirkungen derart, daß die Injektion eines gegengeschlechtlichen Hormons die Keimdrüse des betreffenden Tieres zur Atrophie bringt, beruhen auf einer Rückwirkung der Sexualhormone auf die Hypophyse. Bei Zufuhr hoher Dosen unterdrücken die Sexualhormone die Bildung der gonadotropen Hormone fast vollkommen. Ein Antagonismus zwischen weiblichen und männlichen Prägungsstoffen besteht nicht. Die Entstehung der Sexualhormone im Organismus aus dem Cholesterin ist durch oxydative Abbaureaktion vorstellbar (Butenandt). Es ist aber auch denkbar, daß sowohl Cholesterin als auch die Sexualhormone aus einer noch unbekannten Vorstufe gebildet werden.

Relativ wenig ist über die Wirkungsweise der Sexualhormone bekannt. In seiner zusammenfassenden Darstellung über die „nichtspezifischen Eigenschaften der Sexualhormone" kommt Ratschow zu dem Schluß, daß die Wirkungsweise z. T. sicher auf der starken Hyperaemisierung beruht, welche sich nicht nur auf die Sexualorgane beschränkt, sondern auch das Gehirn betrifft. Mit dieser besseren Hirndurchblutung hängt vielleicht ein Teil der allgemeinen Stimulierung zusammen. Andererseits beeinflussen die Sexualhormone die Tätigkeit fast jeder endokrinen Drüse, so daß „mit einer Totalumstellung der regulativen Vorgänge im endokrinen System" zu rechnen ist. Daß die Wirkungen der Sexualhormone im Sinne un-

spezifischer Reizwirkungen erklärt werden müssen und nicht irgendwelche chemischen Umsetzungen in irgendwelche chemische Reaktionen eingreifen, zeigt die interessante Entdeckung, daß die Wirkungen der Sexualhormone auch von chemisch völlig anderen Körpern ausgelöst werden können. Diphenylmethanderivate weisen einen schwachen Follikuleffekt auf. Wird die Methangruppe durch eine Äthylengruppe ersetzt, werden die Körper oestrogen hochwirksam. Der wirksamste dieser Körper ist das von Dodds zuerst gefundene Diaethyldioxystilben, das nach Untersuchungen von Cobet, Ratschow und Steckner in seinen hyperaemisierenden Eigenschaften wesentlich stärker wirkt als die Naturstoffe. Nach neuesten Untersuchungen von Huf ist es in seinen oestrogenen Eigenschaften etwa fünf- bis sechsmal so stark wie die Naturstoffe.

VI. Die Testverfahren.

Wie eingangs bereits erwähnt, stand und fiel die Hormonforschung mit der Schaffung geeigneter Testverfahren. Die neue Epoche der Erforschung der Keimdrusenhormone leitete die Entdeckung des Allen-Doisy-Testes ein.

Der Allen-Doisy- oder Oestrustest beruht darauf, daß Nagerweibchen, insbesondere Maus und Ratte, während des Sexualzyklus Veränderungen des Vaginalepithels durchmachen, welche zu deutlichen Veränderungen der zellenmäßigen Zusammensetzung des Vaginalsekretes führen. Die mikroskopische Untersuchung des gefärbten Vaginalabstrichs genügt daher zur Feststellung, ob das betr. Weibchen brunstig ist oder nicht. Kastrierte Tiere, die keinen Brunstzyklus mehr haben, können durch Injektion eines wirksamen Extraktes binnen 48—72 Stunden in die Brunst gebracht werden, was sich leicht durch die Untersuchung der Vaginalabstriche feststellen läßt. Bei der quantitativen Testierung eines Präparates erhalten Gruppen von 10—20 Tieren abgestufte Dosen verabreicht, und die Dosis wird je nach der verwendeten Tierart als Ratteneinheit bzw. Mauseeinheit angenommen, die noch bei mindestens der Hälfte der behandelten Tiere wirksam war. Die Standardisierung in Tiereinheiten hat sich auf die Dauer als außerordentlich verwirrend herausgestellt, da der Praktiker nach den angegebenen Einheiten keine Vorstellungen darüber gewinnen kann, wie stark ein Präparat wirklich ist. Es muß deshalb als Vorteil bezeichnet werden, daß die modernen Deklarierungen in Milligrammen erfolgen, wobei die Vergleichsdosis so gewählt wurde, daß 10 000 Einh. Follikelhormon 1 mg der wirksamen Substanz enthalten. Wie vorsichtig aber die Bewertung biologischer Teste ganz allgemein erfolgen muß, soll folgendes Beispiel zeigen.

Durch Arbeiten von Evans und von Reis und Perent wurde auf merkwürdige Zusammenhänge zwischen dem Oestruszyklus des Rattenweibchens und der Ernährung aufmerksam gemacht. Rattenweibchen zeigten z. B. bei ausschließlicher Fütterung mit geschältem Reis, wie laufend ausgeführte Kontrollen der Vaginalabstriche ergaben, das für den Oestrus charakteristische Schollenstadium, welches ohne Unterbrechung bis zum Tode der Tiere anhielt. Diese Beobachtungen führten zu verschiedenen Theorien über die Entstehungsmöglichkeit dieses merkwürdigen Daueroestrus. Untersuchungen von Hohlweg ergaben weiter, daß auch kastrierte Tiere bei derselben Ernährung Daueroestrus zeigten, und zwar wirkte nicht nur geschälter, sondern auch ungeschälter Reis, der genügend Vitamin B enthielt, in derselben Weise. Auf Grund der Arbeit von Dohrn über das Vorkommen von oestrogenen Substanzen in Pflanzen hätte man an einen besonders hohen Gehalt des Reises an derartigen oestrogenen Stoffen denken können. Diesbezügliche Untersuchungen ergaben jedoch ein negatives Resultat. Dagegen wurde durch Hohlweg erkannt, daß nur Vitamin-A-Mangel imstande ist, diesen Daueroestrus hervorzurufen. Genaue histologische Untersuchungen brachten dann Aufklärung über die Natur der rätselhaften Erscheinung. Es war gar kein Oestrus! Weder die Vagina noch der Uterus der Vitamin-A-freiernährten Tiere befand sich in dem einer Dauerbrunst entsprechenden Entwicklungszustand. Der gesamte Sexualapparat erwies sich im Gegenteil als vollkommen atrophisch, der scheinbare Daueroestrus war nur eine Folgeerscheinung einer durch Vitamin-A-Mangel entstandenen Erkrankung der Vaginalschleimhaut. Diese wird heute als „Kolpokeratose" bezeichnet. Ganz ähnliche mit Keratinisierungsprozessen einhergehende Veränderungen an anderen Schleimhäuten und besonders am Auge waren schon lange als Folge von Vitamin-A-Mangel bekannt gewesen.

Durch Vitamin-A-Zufuhr konnte der scheinbare Daueroestrus der Vitamin-A-frei-ernährten weiblichen Ratten binnen 48 Stunden zum Verschwinden gebracht werden. So ergab diese Reaktion einen neuen biologischen Test für Vitamin A. Rein äußerlich gesehen funktioniert der „Kolpokeratose-Test" wie ein umgekehrter Oestrus-Test. Während bei letzterem das Auftreten des Schollenstadiums bei kastrierten Ratten eine positive Reaktion anzeigt, wird beim Kolpokeratosetest gerade umgekehrt das Verschwinden des Schollenstadiums als positive Vitamin-A-Wirkung bewertet.

Diese Beobachtungen zeigen, daß besondere Vorsicht geboten ist, wenn nach einer festgestellten Teilerscheinung (Schollenstadium) die Gesamtheit einer biologischen Reaktion (Oestrus) beurteilt werden soll. Zur Ausschaltung dieser gefährlichen Fehler-

quelle bei der Standardisierung oestrogener Stoffe sind deshalb spezielle Fütterungsmaßnahmen (Lebertranzulage) erforderlich.

Ein weiterer für die Testierung der gonadotropen Hormone wichtiger Befund ergab sich bei Arbeiten über die Beziehungen der Keimdrüsenhormone zu dem Hypophysenvorderlappen.

Über die Wirkung des Follikelhormons auf die Ovarien selbst war trotz mehr als zehnjähriger Forschungsarbeit im Jahre 1934 nichts Positives bekannt. Man fand in der Literatur entweder die Angabe, daß Follikelhormon gar keinen oder einen hemmenden Einfluß auf die Ovarien ausübe. Als sich bei Untersuchungen 1934 Resultate ergaben, die darauf hinwiesen, daß Follikelhormon Corpus-luteum-Bildung hervorruft, also gleichsam dieselbe Wirkung auslöst wie der Luteinisierungsfaktor des Hypophysenvorderlappens, wurde von den Untersuchern Schoeller und Hohlweg zunächst eher ein Versuchsfehler angenommen als die Richtigkeit obigen Befundes. Es war kaum glaublich, daß die zahlreichen Forscher, die schon vorher die Wirkung des Follikelhormons auf die Ovarien untersucht hatten, diesen überraschenden Effekt nicht beobachtet haben sollten. Trotzdem bestätigte sich der Befund unter den exaktesten Bedingungen immer wieder. Heute ist die luteinisierende Wirkung des Follikelhormons als Tatsache gesichert und anerkannt sowie auch ihr Zustandekommen über eine Beeinflussung des Hypophysenvorderlappens. Dieser Befund erbrachte das Verständnis für sich widersprechende Versuchs- und Auswertungsresultate, die ohne Vorkenntnis dieser Wirkung bei Arbeiten mit gonadotropen Hormonen von den verschiedenen Forschern mitgeteilt waren.

Das sind nur einige Beispiele für die großen Schwierigkeiten und Fehlerquellen, welche bei allen biologischen Testierungen beachtet und berücksichtigt werden müssen. Man darf heute annehmen, daß sie im Wesentlichen bekannt und überwunden sind. Für die ärztliche Therapie ist aber die Deklarierung der Sexualhormone in Milligrammen fraglos ein großer Vorteil.

Zum biologischen Nachweis der männlichen Prägungsstoffe benutzt man im Wesentlichen zwei Methoden: Den Hahnenkammtest und den Vesikulardrüsentest. Bei dem Hahnenkammtest dient die Wachstumszunahme des Kapaunenkammes nach intramuskulärer Injektion oder Aufpinseln der zu prüfenden Lösung als Maß für die Wirkung. Als Einheit gilt diejenige Menge, die, je einmal in 1 ccm Lösung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, nach der Messung am dritten und vierten Tag ein durchschnittliches Höchstwachstum des Kammes um 20 v. H. bei mindestens drei bis fünf Versuchstieren bewirkt. Eine internationale Einheit ist in 0,1 mg kristallisiertem Androsteron vorhanden. Bei dem Vesikulardrüsentest dient die Größen-

zunahme der Vesikulardrüse kastrierter Ratten oder Mäuse als Maßstab. Als ME gilt diejenige Menge, die durch fünf Injektionen, auf drei Tage verteilt, am vierten Tage, also 72 Stunden nach der ersten Injektion ein mittelstarkes Wachstum und Sekretion des Vesikulardrüsenepithels bei kastrierten männlichen Mäusen bewirkt. Die Vesikulardrüsen werden gewogen und histologisch kontrolliert.

B. Nichtsexualspezifische Wirkungen der Keimdrüsenhormone.

Aus der Frühzeit der Keimdrüsenhormonforschung sind zwei Experimente bekannt. Die erwähnten Untersuchungen von Berthold erbrachten den ersten Beweis für die spezifischen Wirkungen der Keimdrüsen. Wenige Jahre später wurde von Brown-Séquard die Wirkung der Keimdrüsenstoffe auf den Gesamtorganismus gefunden. Diese Beobachtung stützte sich zum Teil auf Selbstversuche. Noch im hohen Alter wurde Brown-Séquard nicht müde, die günstige Wirkung von Hodenextrakten im Sinne einer allgemeinen Leistungssteigerung und Verjüngung zu preisen. Das war der erste Hinweis dafür, daß die Sexualhormone über ihre spezifischen Wirkungen hinaus allgemein biologische Reaktionen auszulösen imstande sind. In der Experimentalmedizin war der auffallende Befund, der für diese Eigenschaften sprach, die allgemeine Hyperaemisierung. Diese betrifft nicht nur die Gefäße des Beckens, sondern die des ganzen Körpers und, wie wir uns selbst überzeugen konnten, vor allem die Gefäße des Gehirns. Es lag nahe, für diese Wirkungen der Hormone einen Test zu suchen, der es, ähnlich dem Allen-Doisy-Test, erlaubte, Ausmaß und Stärke der nichtsexualspezifischen Eigenschaften, insbesondere die Gefäßwirkungen der Sexualhormone zu prüfen. Dafür war es von vordringlichem Interesse zu wissen, ob die Keimdrüsenhormone direkt auf die Gefäße einwirkten oder ob die beobachteten Effekte mittelbar zustande kämen. Derartige Wirkungen sind durch Beeinflussung der Funktionen anderer endokriner Drüsen vorstellbar. Schon vor Durchführung darauf zielender Experimente hatte die Klinik von den nichtspezifischen Eigenschaften der Keimdrüsenstoffe in der Therapie Gebrauch gemacht, freilich fast immer in der Vorstellung, Substitutionstherapie zu treiben.

Die Keimdrüse ist diejenige inkretorische Drüse, die bei Allgemeinerkrankungen aller Art zuerst eine Funktionseinschränkung erleidet. Damit ist aber nicht gesagt, daß die Keimdrüse mit dieser Erkrankung in irgendeinem ursächlichen Zusammenhang steht, ein Fehlschluß, der oft gezogen wird. Teleologisch gedacht ist diese Tatsache eine sehr zweckmäßige Reaktion des Organismus. In Zeiten,

in denen es um Erhaltung des einzelnen Individuums geht, wird die Funktion zur Erhaltung der Art zurückgestellt. Außerdem sei auf die Vielfältigkeit der nervösen und humoralen Faktoren hingewiesen, die die Keimdrüse und alle mit der Sexualität im Zusammenhang stehenden Vorgänge steuert. Nicht jeder Funktionsausfall dieser Organe ist daher mit einer primären Keimdrüsenunterfunktion verbunden. Die Tatsache, daß gewisse Krankheiten bei einem Geschlecht häufiger sind als bei dem anderen oder Beziehungen zu den Rhythmen der weiblichen Sexualität haben, ist kein Beweis dafür, daß die Keimdrüsen und Sexualhormone in der Genese derartiger Erkrankungen eine Rolle spielen. Man darf nicht vergessen, daß es neben einer hormonalen auch eine cygotische Sexualität gibt. Aus diesem Grunde können nicht alle Krankheiten, bei denen in den letzten Jahren über Erfolge mit Sexualhormonen berichtet worden ist, auf eine Unterfunktion in der Bildung dieser Hormone zurückgeführt werden. Die Entscheidung, ob die Sexualhormone Heilmittel in der inneren Medizin sein können, hängt davon ab, ob sie neben ihren spezifischen Eigenschaften solche allgemein biologischer Art entfalten oder nicht.

Die Annahme einer Substitutionswirkung durfte nach unseren jetzigen Kenntnissen bei folgenden Krankheiten zu Recht bestehen: bei der Prostatahypertrophie und den endokrinen Gelenkleiden des Klimakteriums, vielleicht gehören einige der haemorrhagischen Diathesen ebenfalls hierher. Alle übrigen Krankheiten, die heute die Indikationsverzeichnisse für Keimdrüsenbehandlung füllen, postulieren unspezifische Wirkungen der Hormone.

Die guten Erfolge in der Behandlung der Prostatahypertrophie sind zwar nicht ganz verständlich. Man weiß nicht, aus welchem Grunde im Alter, in dem mit einem Nachlassen der Hormonproduktion gerechnet werden muß, eine Vergrößerung der Prostata stattfindet, also ein Zustand auftritt, den wir vom Experiment her als Folge einer erhöhten Zufuhr von männlichem Sexualhormon kennen. Die Hypertrophie umfaßt aber nur einen Abschnitt der Drüse, während die eigentliche Prostata gemäß der theoretischen Erwartung eher kleiner wird. Laqueur und Mitarbeiter konnten im Tierversuch durch Follikelhormon eine Vergrößerung der Prostata kastrierter männlicher Tiere hervorrufen. Sie folgerten, daß beim alternden Manne das auch im männlichen Organismus vorhandene Follikelhormon das Übergewicht erhält.

Moszkowicz hat diese Auffassung durch die Feststellung ergänzt, daß diejenigen Abschnitte der Prostata, die bei der Erkrankung hypertrophieren, entwicklungsgeschichtlich anderer Herkunft sind und aus einem bisexuellen Abschnitt stammen, der bei männlichen wie weiblichen Individuen in gleicher Weise angelegt wird.

Beim alternden Mann spricht nun dieser Abschnitt infolge Nachlassens der männlichen Hormone auf das im Organismus vorhandene Follikelhormon an. Die Erfolge der Therapie mit männlichem Sexualhormon lassen sich so unschwer erklären.

Das zweite Gebiet, auf dem Vorstellungen der Substitution die Behandlung mit Sexualhormonen rechtfertigen, sind im weitesten Sinne klimakterische Störungen. Dazu gehören auch einige Gelenkerkrankungen, welche Menge als erster als „Arthropathia ovariopriva" beschrieben hat. Die Erkrankung wurde nach operativer oder Röntgenkastration beobachtet, was sehr für Zusammenhänge mit der Keimdrüsentätigkeit spricht. Die von Umber beschriebene „Periarthritis destruens endocrina" ist vorwiegend in den kleinen Gelenken lokalisiert und führt durch periartikuläre Schwellungen zu spindelförmigen Auftreibungen. Auch diese Gelenkerkrankung kommt vorwiegend z. Zt. des Klimakteriums zur Entwicklung.

Viel schwerer ist die Annahme von Substitutionswirkungen zu verstehen, wenn Zufuhr von Sexualhormonen bei den verschiedensten haemorrhagischen Diathesen günstig wirkt. Daß bestimmte Blutkrankheiten Beziehungen zu den Sexualfunktionen zeigen, ist freilich bekannt. Die Chlorose wurde nur bei weiblichen Individuen während der Pubertät beobachtet. Die Haemophilie ist bei Frauen nur latent und nie manifest vorhanden. Die thrombopenische Purpura zeigt häufig Beziehungen zum weiblichen Zyklus. Alle diese Tatsachen sprechen dafür, daß die Ovarialtätigkeit und damit das Follikelhormon mit diesen Krankheiten in Beziehung stehen können. Mehr läßt sich allerdings im Sinne einer Substitution zu diesem Problem z. Zt. nicht sagen.

Schließlich sind in einer sehr umfangreichen Literatur immer wieder Beziehungen zwischen malignen Tumoren und Keimdrüsen diskutiert worden. Es ist unbestreitbare Tatsache, daß das Nachlassen der Keimdrüsenfunktion und die Tumorhäufigkeit zwei Dinge sind, die zeitlich zusammenfallen, woraus allerdings ein Kausalzusammenhang nicht mit Notwendigkeit folgt. Besondere Aufmerksamkeit erreicht aber dieses Thema durch Befunde englischer Forscher. Kennaway und Mitarbeiter entdeckten als die cancerogene Substanz des Steinkohlenteers das Brenzpyrhen. Das Brenzpyrhen ist der Ausgangspunkt für die weitere Erforschung der cancerogenen Substanzen geworden, und es hat sich gezeigt, daß eine ganze Reihe von Abkömmlingen dieses Körpers cancerogen wirken. Zwischen diesen cancerogenen Substanzen und den Sexualhormonen besteht chemisch eine nahe Verwandtschaft. Nach Butenandt und anderen ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß bei gewissen Abwegigkeiten in der Synthese der Sexualhormone die

cancerogenen Substanzen intermediär entstehen. Ein wirklich schlüssiger Beweis, der Nachweis derartiger Substanzen in dem Organismus von Tumorkranken, steht allerdings noch aus.

Die weiblichen Prägungsstoffe selbst wirken nicht krebserregend, sollen aber vorhandene Tumoren in ihrem Wachstum fördern. Die spontane Bildung des Mammaadenoms bei Mäusen kann durch Kastration gehemmt werden. Es ist aber möglich, daß diese Hemmung Folge der vermehrten Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens nach der Kastration ist; denn das gonadotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens bewirkt eine Hemmung des Tumorwachstums.

C. Experimente über die Gefäßwirkung der Sexualhormone.

Um die Frage zu entscheiden, ob die Sexualhormone auch auf andere Organe als die Inkretdrüsen direkt einwirken, lag es nahe, darauf zielende Prüfungen zunächst am Gefäßapparat vorzunehmen, da regelmäßig eine starke Hyperaemie nach Zufuhr von Keimdrüsenhormon resultiert und diese möglicherweise durch direkte Gefäßwirkung zustande kommen könnte. Es wurden deshalb von Ratschow und Steckner die männlichen und weiblichen Sexualhormone an den bekannten Gefäßtesten geprüft. Dabei wurden folgende Beobachtungen gemacht:

1. Die Gefäße des Kaninchenohrs, beobachtet vor einer Lichtquelle, lassen weder bei Einbringung der Substanzen in Öl noch bei Verwendung wäßriger Auszüge irgendwelche Gefäßweitenschwankungen erkennen. Die Beobachtungen wurden über viele Stunden fortgesetzt, die Tiere auch am zweiten und dritten Tage immer wieder angesehen.

2. Die Gefäße der Schwimmhaut eines Frosches zeigen bei Aufträufeln der gleichen Substanzen nur geringe Änderung des Durchströmungstempos, der Blutkörperverteilung oder der Durchströmungsrichtung. Sausse hat zwar aus Beobachtungen am gleichen Objekt eine direkte Beeinflussung der terminalen Gefäße durch Keimdrüsenstoffe angenommen. Man darf aber nicht außer Acht lassen, wie empfindlich die Gefäße der Froschschwimmhaut auf Reize aller Art reagieren. Geringe thermische Wirkungen, mechanische Berührungen, auch solche, wie sie das Aufbringen eines Öltropfens hervorrufen, genügen, um die Gefäße zu Weitenschwankungen zu bringen. Freilich klingen solche Reaktionen rasch ab. Das ist aber auch bei den Sexualhormonen der Fall. Deshalb haben wir keine direkte Kapillareinwirkung der Keimdrüsenstoffe angenommen.

3. Am Trendelenburgschen Präparat des Kaninchenohrs ändert sich bei künstlicher Durchströmung die aus der Vene abfließende Tropfenzahl nicht, wenn der Durchströmungsflüssigkeit wäßrige Auszüge von Sexualhormon zugesetzt werden.

4. Der in der Carotis eines Kaninchens blutig gemessene und registrierte arterielle Blutdruck ändert sich nicht, wenn während des Versuchs männliches oder weibliches Sexualhormon injiziert wurde. Wurden dagegen Tiere verwendet, welche drei bis vier Tage vorher je 1 mg Progynon bzw. 10 mg Testoviron erhalten hatten, so gewannen wir den Eindruck, daß die Blutdruckwerte dieser Tiere durchschnittlich niedriger lagen als die von nicht behandelten Tieren. Die beobachteten Differenzen betrugen in drei Versuchen 10, 15 und 20 mm Hg. Derartige Effekte führt Progynon bei Männchen und Weibchen herbei, während Testoviron in seinen Kreislauf- und Gefäßwirkungen sehr viel geschlechtsgebundener zu sein scheint, da nur männliche Tiere eine Blutdrucksenkung aufwiesen.

5. Die bisher durchgeführten Versuche geben keine hinreichenden Einblicke in die Beeinflußbarkeit der Gefäße durch Sexualhormone. Um das Gefäßsystem empfindlicher zu machen, wurden Tiere vorher mit artfremdem Serum sensibilisiert. Wir gaben Meerschweinchen und Kaninchen 15 Tage lang täglich 0,5 ccm Hammelserum. Diese Tiere konnten am 16. Tage durch eine größere Gabe von Serum oder durch Gabe von 0,5 ccm Histamin in einen schweren anaphylaktischen Schock gebracht werden. Erhielten diese Tiere 5 mg Progynon, so traten zwar zunächst keine Zeichen eines Schocks ein, nach zwei bis zweieinhalb Stunden aber geriet die Hälfte der weiblichen Tiere in kollapsartige Zustände, dem ein Drittel der Meerschweinchen erlag. Männliche Tiere reagieren bei diesen Versuchen weder auf Testosteron noch auf Progynon.

6. Meerschweinchen und Kaninchen erhielten über 10 Tage täglich Einspritzungen von 1 mg Progynon bzw. 25 mg Testosteron. Nach dieser Zeit ist bei allen Tieren die bekannte Hyperaemie an den Konjunktiven, der Vaginal- und Darmschleimhaut sichtbar. Erhielten diese Tiere jetzt ½ ccm Histamin, so gerieten sie in einen schnell vorübergehenden Schockzustand, wie er sonst nur mit sehr viel größeren Histamindosen erzielt werden kann.

Diese Versuche zeigen, daß eine direkte Gefäßwirkung der Sexualhormone zwar nicht angenommen werden kann, daß die vasoaktiven Wirkungen der Sexualhormone aber doch so stark sind, daß sie unter gegebenen Bedingungen schockauslösend wirken bzw. Tiere schockbereit zu machen imstande sind.

Schon vor diesen Versuchen hatten Ratschow und Klostermann Untersuchungen über die Beeinflussung der Ergotaminnekrose

durch Sexualhormone ausgeführt. Sie konnten in diesen Versuchen zunächst Mac Grath darin bestätigen, daß es bei Weibchen mit Progynon, beim Männchen mit Testosteron gelingt, bei der Mehrzahl der Versuchstiere die Folgen einer Ergotaminvergiftung zu verhindern. Sie erweiterten diese Befunde dahin, daß dieser Schutz durch mehrmalige kleinere Dosen von Hormonen sicherer gelingt als durch einmalige große Dosen, wie sie Mac Grath gegeben hatte. Kastrierte Weibchen sind gegen Ergotamin empfindlicher als nicht kastrierte. Kastrierte Männchen zeigen gegenüber Ergotamin keine gesteigerte Empfindlichkeit. Kastrierte Weibchen werden durch Progynon in gleicher Weise geschützt wie nicht kastrierte Weibchen. Kastrierte Männchen werden im Gegensatz zu normalen Männchen durch Progynon vor der Nekrose geschützt. Kastrierte Männchen werden durch Testoviron gegen die Ergotaminnekrose geschützt.

Auch diese Versuche stellten nur in anderer Versuchsanordnung unter Beweis, daß die Sexualhormone Gefäßwirkungen entfalten. Sie vermögen künstlich schlecht durchblutete Gewebe (fraglos ist der Rattenschwanz schon normalerweise schlecht durchblutet) zu hyperaemisieren, daß sich die Folgen einer Ergotaminvergiftung nicht auswirken können. Ergotamin führt nach geltenden Vorstellungen zu Gefäßspasmen, die also scheinbar durch die Keimdrüsenstoffe aufgehoben werden oder denen solche Gegenwirkungen entstehen, daß sie nicht zur Auswirkung kommen können.

In weiteren Versuchen stellten wir uns die Aufgabe, die zugrunde liegenden Abläufe näher zu erklären. Wir fanden dabei, daß die alleinige Gabe von Ergotamin auf die Dauer als Test für diese wichtige Reaktion nicht ausreicht. Das Auftreten von Nekrosen nach Gabe von Ergotamin ist einmal an bestimmte Rattenstämme geknüpft. Nur Tiere aus Stämmen, welche einmal mit Nekrose reagiert hatten, reagieren mit genügender Sicherheit wieder mit Nekrosen. Ratten dagegen, welche sich als Ergotaminresistent erwiesen hatten, behielten diese Eigenschaft auch in ihrer Nachkommenschaft. Wir stellten ferner fest, daß auch die Fütterung für die Ergotaminansprechbarkeit von Bedeutung ist. Nur bei völligem Entzug der Flüssigkeiten zeigten die Mehrzahl der Tiere Durchblutungsstörungen und Nekrosen. Bei Gabe von Fleisch stieg die Gynergenresistenz an.

Jedenfalls schien es uns nicht ratsam, mit diesem Test weiter zu arbeiten.

7. Durch Zufall entdeckten wir, daß der Test dadurch eine hundertprozentige Sicherheit erlangt, daß die Tiere gleichzeitig mit der ersten Gynergeninjektion eine Spur Adrenalin in hoher Verdünnung in die Schwanzwurzel subkutan injiziert erhalten. Wir nahmen hierfür einen Teilstrich der Original-Adrenalinlösung, ver-

dünnten auf zehn Teilstriche einer 1-ccm-Spritze und injizierten einen halben Teilstrich in die Schwanzwurzel. Mit diesem Kombinationstest erzielten wir 100prozentig Nekrosen. Auch mit diesem Kombinationstest ließen sich die Ergebnisse von Ratschow und Klostermann im Wesentlichen bestätigen, d. h. die Ergotamin-Adrenalin-Nekrose bleibt bei der Mehrzahl der Tiere unter der Behandlung mit Sexualhormonen aus, sofern die Adrenalindosis nicht zu hoch gewählt war.

Der Befund selbst ist zunächst unerklärlich, da Adrenalin und Ergotamin an sich Antagonisten sind. Ergotamin hemmt den Sympathicus, Adrenalin ist sein chemischer Synergist. Ergotamin müßte danach die Arteriolen erweitern. Dies scheint nach den oben beschriebenen Versuchen aber nicht der Fall zu sein, jedenfalls müssen in der Ergotaminwirkung Faktoren liegen, welche an der Gefäßbahn seine Sympathicus-lähmenden Eigenschaften überdecken, und zwar im gegensätzlichen Sinne so stark überdecken, daß Adrenalin als Steigerer seiner Gefäßwirkungen in Erscheinung tritt. Wir haben uns deshalb in weiteren Versuchen bemüht, die verschiedensten gefäßwirksamen Substanzen in ihrem Verhalten gegen den Ergotamin-Adrenalintest zu prüfen. Dabei fanden wir Folgendes:

8. Gegenüber einer Adrenalin-Ergotamin-Nekrose sind die Sexualhormone selbst weniger wirksam als gegenüber der reinen Ergotaminnekrose. Nur die Hälfte der Tiere kann geschützt werden. Dabei ergaben sich aber für kastrierte und nicht kastrierte Tiere sowie für männliche und weibliche Tiere die gleichen Resultate wie Ratschow und Klostermann sie gefunden hatten.

9. Ergänzend stellten Cobet, Ratschow und Steckner hierbei fest, daß der Oestrusstoff Diäthyldioxystilben gegenüber der Adrenalin-Ergotamin-Nekrose bedeutend wirksamer ist als die reinen Sexualhormone. Dreiviertel der Tiere wurden bei Vorbehandlung mit Cyren vor einer Nekrose geschützt.

10. Eupaverin, Atropin, Nitrite und Histamin sind dagegen ohne Einfluß auf die Entwicklung und die Schwere der Durchblutungsstörungen.

11. Acetylcholin vermochte bei Injektionen unter die Rücken- oder Bauchhaut die künstlichen Nekrosen nicht zu beeinflussen. Wurde dagegen Acetylcholin örtlich in das Schwanzgewebe injiziert, blieb ein Teil der Tiere von Nekrosen frei. Wurde Acetylcholin zusammen mit Vitamin B 1 örtlich injiziert, blieb die Mehrzahl der Tiere von Nekrosen frei. Auf die Steigerung der Acetylcholinwirkung durch Aneurin hat zuerst Minz hingewiesen. Seine Befunde haben E. und R. Abderhalden bestätigt.

Von den bekannten Gefäßpharmaca ist demnach nur Acetylcholin bei örtlicher Einbringung imstande, gleiche Effekte zu erzielen wie die Sexualhormone bzw. der oestrogene Kunststoff Stilben.

Wir haben uns auf Grund dieser Beobachtung überlegt, ob nicht die Gefäßwirkungen der Sexualhormone darauf zurückgeführt werden könnten, daß diese Acetylcholin in den Geweben entstehen lassen bzw. aus inaktiven Vorstufen (Cholin) aktive Körper bilden. Diese Annahme schien dadurch gestützt, daß von englischen Autoren gefunden wurde, daß der Acetylcholingehalt eines Meerschweinchenuterus um das Zehnfache ansteigt, wenn vorher weibliches Sexualhormon injiziert worden war (Reynolds).

12. In einer weiteren Versuchsreihe wiederholten wir die Versuche mit dem Adrenalin-Ergotamin-Test an Tieren, denen vorher die Hypophyse bzw. die Nebennieren operativ entfernt worden waren. Die Entfernung der Hypophyse erfolgte nach der Methode von Dodds. Hierbei wird die Hypophyse mit einer Saugdruckpumpe aus der trepanierten Schädelbasis herausgesaugt. Das Organ kann bei geübter Ausführung in toto ausgesogen werden, so daß das anatomische Präparat hinreichende Gewähr für vollständige Entfernung bietet. Freilich kann im Einzelfalle nicht sicher gesagt werden, ob Zwischenhirnschädigungen vermieden wurden. Nicht alle Tiere blieben nach der Operation am Leben. Zu Versuchen wurden nur Tiere genommen, welche länger als fünf Tage ohne Zeichen schwerer Allgemeinschädigung lebten. Bei diesen hypophysenlosen Tieren war es nicht möglich, die Ergotamin-Adrenalin-Nekrose durch irgendwelche Gegenmaßnahmen (Sexualhormone oder örtliches Acetylcholin) zu verhüten oder einzudämmen. Da die hypophysenlosen Tiere auch ohne Testversuche zwischen dem 14. und 26. Tage eingingen, kann nicht sicher gesagt werden, ob dieser Befund Folge des Mangels an Hypophysenstoffen ist, oder ob er dem zunehmenden allgemeinen Marasmus, der einer Hypophysektomie zu folgen pflegt, zur Last gelegt werden muß.

13. In einer weiteren Versuchsserie wurden den Tieren beide Nebennieren herausgenommen. Nach einem von Ratschow entwickelten Verfahren wurden die Nebennieren aus ihrem Lager herausgebrannt, wodurch Blutungen sicher vermieden wurden.

Bei nebennierenlosen Tieren zeigten Sexualhormone und örtliches Acetylcholin gegenüber dem Adrenalin-Ergotamintest etwa gleiche Wirkungen wie bei Tieren, die zuvor nicht operiert worden waren.

14. In einer weiteren Versuchsserie wurden den Tieren die Keimdrüsen und die Nebennieren entfernt. Diese Tiere zeigten ein völlig anderes Verhalten gegenüber dem Ergotamintest. Erhielten

die Tiere Sexualhormone, so entwickelten sich die Nekrosen ungleich schwerer und schneller, als wenn Ergotamin und Adrenalin allein gegeben waren, d. h. es kommt bei nebennierenlosen, kastrierten Tieren zu einer vollkommenen Umkehr der Reaktionen gegenüber dem Ergotamintest. Diese Versuchstiere verfügten weder über Adrenalin noch über natürliches Corticosteron noch über die Sexualhormone. Wurden ihnen diese Stoffe künstlich zugeführt, so wirkte sich Ergotamin schwerer gewebsschädigend aus als es jemals in früheren Versuchen bei alleiniger Gabe des Pharmacons oder bei seiner Koppelung mit Adrenalin beobachtet worden war. Eine Deutung dieses auffallenden Befundes vermögen wir vorerst nicht zu geben.

D. Besprechung und Auswertung der experimentellen Befunde.

Die im vorhergehenden Kapitel angegebenen Versuche sind im Verlaufe von zwei Jahren an rund 500 Versuchstieren mit einem großen Aufwand an Arbeit und Zeit ausgeführt worden. Wenn wir ein kurzes Fazit ihrer Ergebnisse ziehen, so muß zugegeben werden, daß es enttäuschend ist. Alle Versuche zeigen zwar übereinstimmend, daß die Sexualhormone zu einer generalisierten Hyperaemie der Peripherie führen. Das war auch vorher bereits bekannt und eigentlich die Ausgangsbeobachtung dieser Versuche. Die Experimente an den Gefäßtesten haben ergeben, daß nicht angenommen werden darf, daß die Sexualhormone direkt auf die Gefäße einwirken. In der oben gegebenen Einteilung haben wir uns die Frage gestellt, ob sich neben den sexualspezifischen Eigenschaften nicht auch unspezifische Eigenschaften der Keimdrüsenstoffe sichern ließen. Mit anderen Worten: ob die Keimdrüsenstoffe direkt auf gewisse Gewebe und Organe einwirken. Für die Gefäße muß die Frage verneint werden. Das führte zu der Annahme, daß die beobachteten Gefäßwirkungen durch Stoffe anderer Drüsen, welche in ihrer Tätigkeit beeinflußt waren, hervorgerufen wurden. Wir konnten hierzu feststellen, daß die Hyperaemisierungseffekte an das Vorhandensein der Hypophyse gebunden sind. Es ist aber von keinem der heute bekannten hypophysären Stoffe erwiesen, daß durch ihn eine derartige Hyperaemie erzeugt werden könnte. Entfernung der Nebennieren führt bei kastrierten Tieren sogar zu einer Umkehr der Reaktionen. Ein Befund, der vorläufig gar nicht zu klären ist.

Was Zustandekommen und Ausmaß der Hyperaemie nach Zufuhr von Sexualhormonen betreffen, so konnte mit einiger Wahrscheinlichkeit erwiesen werden, daß die Gefäßerweiterung an den

Arteriolen stattfindet; denn Histamin, welches die Kapillaren erweitert, versagt gegenüber dem Ergotamintest, während der Arteriolenerweiterer Acetylcholin das einzige Pharmacon ist, welches ähnliche Wirkungen wie die Sexualhormone entfaltet. Der Grad der Hyperaemie ist so stark, daß er am schockbereiten Tier den Schock auszulösen vermag. Wie weit die Folgerung berechtigt ist, daß die beobachtete Hyperaemie tatsächlich durch Freisetzen des Acetylcholins zustande kommt, bleibt eine Annahme, die freilich durch manche Befunde gestützt, aber vorläufig noch nicht bewiesen ist.

So haben unsere Versuche zwar zu einer Anzahl weiterer Fragen geführt, deren Lösung noch offen steht. Sie haben aber den Kern der gestellten Frage vorläufig nicht beantworten können.

Demgegenüber darf als Positivum gewertet werden, daß die Experimente über die Gefäßwirkung der Sexualhormone die Klinik veranlaßten, die Stoffe in breitem Umfange als Therapeutica bei Durchblutungsstörungen zu verwenden. Dabei wurden von den verschiedensten Seiten so gute Erfolge berichtet, daß Autoren wie V o g t und T e i t g e die Behandlung mit Sexualhormonen als „Therapie der Wahl" bei Durchblutungsstörungen bezeichnet haben. Auch in der Behandlung der Angina pectoris und des Herzinfarktes wurden gute Ergebnisse beobachtet. Wie weit allerdings die günstigen Erfolge Gefäßwirkungen sind, muß noch offen gelassen werden; denn parallel mit unseren Versuchen hat S c h u m a n n nachgewiesen, daß die Sexualhormone direkt in den Stoffwechsel der Zelle eingreifen. Sie reichern das energetische Material der Muskelzelle und besonders der Herzmuskelzelle an. Dieser Befund ist neu. Er kann in Abhängigkeit zu den von uns sichergestellten Gefäßwirkungen stehen, er kann aber auch dadurch zustande kommen, daß die Sexualhormone das Thymushormon abbremsen, welches nach den neusten Untersuchungen von B o m s k o v eine Glykogenausschüttung aus Leber und Muskel bewirkt. Dieses Beispiel zeigt, daß bei der Erklärung der beobachteten Reaktionen Zurückhaltung geboten ist. Im Schrifttum der letzten beiden Jahre ist es vielfach üblich geworden, alle mehr oder weniger überzeugenden klinischen Erfolge mit Sexualhormonen mit Hinweis auf unsere Versuche als Durchblutungseffekte anzusprechen. Das gilt vor allem für die uns durchaus zweifelhaft erscheinenden Erfolge in der Behandlung des Ulcus ventriculi mit Sexualhormonen. So einfach liegen die Dinge nicht. Die Wirkungsweise der Sexualhormone ist weiterhin unbekannt. Wie weit in den Gefäßwirkungen ein Schlüssel zum Verständnis beobachteter Effekte beim Kranken liegt, kann wenigstens nicht meßbar entschieden werden.

E. Zusammenfassung.

1. Die heute bekannten Sexualhormone werden beschrieben, ihr Vorkommen und ihre Bildung dargelegt.

2. Die Beziehungen zwischen den einzelnen Sexualhormonen werden erörtert.

3. Die gebräuchlichen Testverfahren werden beschrieben.

4. Es wird dargelegt, warum eine Trennung in spezifische und nichtspezifische Wirkungen der Sexualhormone geboten ist.

5. Die auf Grund der spezifischen Eigenschaften erzielbaren Heilwirkungen werden beschrieben.

6. Die nichtspezifischen Eigenschaften werden vor allem aus den starken Gefäßwirkungen der Sexualhormone heraus erschlossen.

7. Eigene Versuche ergeben, daß es eine direkte Gefäßwirkung der Sexualhormone nicht gibt.

8. Die Versuche von Ratschow und Klostermann über die Verhinderung der Ergotamingangrän durch Sexualhormone ergaben bei Wiederholung, daß der Ergotamintest allein nicht genügend sicher ist.

9. Es wird ein verbesserter Test in der gleichzeitigen Gabe von Ergotamin und Adrenalin gefunden. Auf diesen Test reagieren die Tiere 100prozentig mit Nekrosen.

10. Die Versuche von Ratschow und Klostermann werden am Adrenalin-Ergotamintest bestätigt.

11. Am Adrenalin-Ergotamintest erweist sich Diäthyldioxystilben wirksamer als die Naturstoffe.

12. Außer den Sexualhormonen kann die Ergotamin-Adrenalin-Nekrose nur noch durch örtliche Gaben von Acetylcholin verhindert werden.

13. Die Ansprechbarkeit auf Acetylcholin wird durch gleichzeitige Gaben von Vitamin B 1 gesteigert.

14. Hypophysenlose Tiere sind durch Sexualhormone gegen die Ergotamin-Adrenalin-Nekrose nicht zu schützen.

15. Nebennierenlose Tiere zeigen kein anderes Verhalten als gesunde Tiere, wenn sie nicht kastriert sind. Bei kastrierten neben-

nierenlosen Tieren werden Ausmaß und Folgen der Ergotaminnekrose durch die Sexualhormone nicht nur nicht verhindert, sondern verschlimmert.

16. Es wird dargelegt, daß die Gefäßwirkung der Sexualhormone durch diese Versuche noch nicht geklärt ist.

F. Literatur.

Das verwendete Schrifttum findet sich bei Ratschow, Ergeb. d. Inn. Med., Bd. 60, 1941.

Lebenslauf.

Am 13. Juni 1918 wurde ich als Tochter des Bankiers Oscar Steckner und seiner Frau Renate geb. Zenetti in Halle (Saale) geboren. Meinen Schulunterricht erhielt ich am Seydlitz-Oberlyzeum in Halle, wo ich am 4. März 1936 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1936/37 begann ich mein medizinisches Studium in Halle. Nach einem Semester in München kam ich wieder nach Halle zurück und bestand hier am 24. Februar 1939 die ärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Semester habe ich mit Ausnahme von einem in Leipzig ebenfalls in Halle zugebracht. Das ärztliche Staatsexamen habe ich im März bis Juni 1941 in Halle abgelegt.